

**O/W TYPE EMULSION CONTAINING HIGHLY UNSATURATED FATTY ACID AND METHOD FOR PREVENTING OXIDATION THEREOF**

Veröffentlichungsnr. (Sek.) JP6298642  
Veröffentlichungsdatum : 1994-10-25  
Erfinder : OMURA TOMOYUKI; others: 04  
Anmelder : JAPAN TOBACCO INC; others: 01  
Veröffentlichungsnummer : JP6298642  
Aktenzeichen:  
(EPIDOS-INPADOC-normiert) JP19930087082 19930414  
Prioritätsaktenzeichen:  
(EPIDOS-INPADOC-normiert)  
Klassifikationssymbol (IPC) : A61K31/20; A61K9/107; A61K47/22; C09K15/06  
Klassifikationssymbol (EC) :  
Korrespondierende Patentschriften

**Bibliographische Daten**

**PURPOSE:**To obtain O/W type emulsion suppressed in oxidation of a highly unsaturated fatty acid over an extremely long time.

**CONSTITUTION:**In an O/W type emulsion containing an oil component consisting of a highly unsaturated fatty acid or its derivative as a dispersing phase, this O/W type emulsion contains a water-soluble antioxidant in water as a dispersing medium and further as necessary, contains lipophilic antioxidant also in the oil component. This method for preventing oxidation of the highly unsaturated fatty is carried out using its O/W type emulsion.

Daten aus der esp@cenet Datenbank - - I2

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平6-298642

(43)公開日 平成6年(1994)10月25日

(51)IntCl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A B U	9283-4C		
	A A M	9283-4C		
	A B F	9283-4C		
	A B N	9283-4C		
	A B S	9283-4C		

審査請求 未請求 請求項の数12 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-87082

(22)出願日 平成5年(1993)4月14日

(71)出願人 000004569

日本たばこ産業株式会社

東京都品川区東品川4丁目12番62号

(71)出願人 000006725

吉富製薬株式会社

大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号

(72)発明者 大村 朋幸

神奈川県横浜市金沢区副浦1丁目13番2号

日本たばこ産業株式会社医薬基礎研究所  
内

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤及びその酸化防止方法

(57)【要約】

【構成】高度不飽和脂肪酸又はその誘導体からなる油成分を分散相としてなるO/W型乳化液において、分散媒としての水中に水溶性抗酸化剤を添加し、さらに必要に応じて油成分中にも油溶性抗酸化剤を含有するO/W型乳剤及びそのO/W型乳剤による高度不飽和脂肪酸の酸化防止方法。

【効果】上記方法によって調製されたO/W型乳剤は、極めて長時間にわたり高度不飽和脂肪酸の酸化が抑制された。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を含む油成分を分散相とするO/W型乳剤において、分散媒としての水中に抗酸化剤を含有してなる高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

【請求項2】分散媒としての水中に抗酸化剤を含有するとともに、高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を含む油成分中にも抗酸化剤を含有してなる請求項1記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

【請求項3】高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸又は $\alpha$ -リノレン酸である請求項1又は請求項2記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

【請求項4】高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸又は $\alpha$ -リノレン酸から選ばれる請求項1又は請求項2記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

【請求項5】水中に含有される抗酸化剤がアスコルビン酸、エリソルビン酸又はそれらの塩から選ばれる水溶性抗酸化剤である請求項1乃至4記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

【請求項6】油成分中に含有される抗酸化剤がビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンCエステル、ゴマ油又は綿実油から選ばれる油溶性抗酸化剤である請求項2乃至5記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

【請求項7】高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を含む油成分を分散相とするO/W型乳剤において、分散媒としての水中に抗酸化剤を含有せしめることを特徴とする高度不飽和脂肪酸含有O/W型エマルジョンの酸化防止方法。

【請求項8】分散剤としての水中に抗酸化剤を含有させるとともに、高度不飽和脂肪酸又はその誘導体高度不飽和脂肪酸を含む油成分中にも抗酸化剤を含有せしめることを特徴とする請求項7記載の酸化防止方法。

【請求項9】高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸又は $\alpha$ -リノレン酸である請求項7記載又は請求項8記載の酸化防止方法。

【請求項10】高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸又は $\alpha$ -リノレン酸から選ばれる請求項7記載又は請求項8記載の酸化防止方法。

【請求項11】水中に含有される抗酸化剤がアスコルビン酸、エリソルビン酸又はそれらの塩から選ばれる水溶性抗酸化剤である請求項7乃至10記載の酸化防止方法。

【請求項12】油成分中に含有される抗酸化剤がビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンCエステル、ゴマ油又は綿実油から選ばれる油溶性抗酸化剤である請求項8乃至11記載の酸化防止方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、健康飲料、医薬等に好適な高度不飽和脂肪酸を含有するO/W型乳剤及びその酸化防止方法に関する。更に詳しくは、健康飲料或いは医薬品として有用なエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、 $\alpha$ -リノレン酸等の高度不飽和脂肪酸を含有してなるO/W型乳剤及びその酸化防止方法に関する。

【0002】

【従来の技術】高度不飽和脂肪酸は、いくつかの優れた作用を有することが知られている。中でも高度不飽和脂肪酸の1種であるエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、 $\alpha$ -リノレン酸は高血圧症の予防、動脈硬化の予防、血小板凝集抑制作用(特開昭60-34947号公報)、コレステロール低下作用(特開昭60-115522号公報)、中性脂肪酸低下作用、脳梗塞の予防(特開昭60-49097号公報)、心筋梗塞の予防、脳機能改善作用、学習能力の向上、記憶力の向上、痴呆の予防及び治療(特開平2-49723号公報、特開平3-58926号公報)、抗アレルギー作用(特開平2-290812号公報)、骨粗鬆症治療(特開平4-253908号公報)等の多種にわたる効果を有すると報告されている。一方、これら高度不飽和脂肪酸は極めて酸化されやすく、空气中、水中に放置しただけでも容易に酸化される。これら高度不飽和脂肪酸が酸化されると不快な臭いや味を呈するようになり、更に酸化が進むと人体に有害なマロンジアルデヒドのような活性アルデヒド等を生成させる。これらのアルデヒド等は結合組織と反応し、いわゆるセロイドリポフスチノースという生理学的障害を引き起こす。そのため、これら高度不飽和脂肪酸の酸化防止には種々の手段が試みられている。例えば、最も簡単な方法としては、密閉容器のデッドスペース部の空気を不活性ガスで置換する方法や、脱酸素剤と共に密閉容器に封入する方法が挙げられる。しかしながら、これらの方法では容器を開封すると同時に酸化が始まり、長期にわたって安定に保存することは不可能であった。そこで、①トコフェロール等の酸化防止剤を添加する方法。②シクロデキストリン等の包接剤で包接する方法(特開昭58-13541号公報、同60-34156号公報、特開平4-178348号公報)。③ゼラチン等の皮膜でカプセル化する方法(特開昭59-17949号公報、同60-49097号公報、同61-126016号公報)などの工夫もなされている。しかしながら、①の方法自体よく知られているが、これは油中に直接添加するものであって、ドリンク等の水溶液には適用できず、また②の包接剤を用いて包接する方法については、包接剤として例えばシクロデキストリンを用いた包接体は粉末状であって③のカプセルと同様、気軽に摂取できるものではなかった。そこで、EPA、DHA、 $\alpha$ -リノレン酸等を手軽に摂取する手段として、従来のカプセル剤、粉剤等にか

えて乳剤等の水溶液状のドリンク剤が強く望まれていた。一方、このような乳剤タイプとして特開昭60-123414号公報には高度不飽和脂肪酸の乳化による安定化方法も提案されているが、これは分散相としての油中に抗酸化剤を配合するものであって、この方法のみでは十分な酸化安定性を図ることはできなかった。また、特開平2-55785号公報には茶葉のアセトン抽出物にトコフェロールとL-アスコルビン酸エステルを配合した抗酸化剤組成物が開示されているが、これは魚脂に直接添加したものであり、水溶液中における有効な酸化防止方法ではない。

#### 【0003】

【発明が解決しようとする課題】 上記のごとき従来における高度不飽和脂肪酸の酸化防止方法はそのいずれもが抗酸化剤を油中に直接添加するものであり、酸化防止の点からすると効果が期待できるものの、剤型の観点からすると、そのほとんどは油状、粉体、カプセルであって使用に際して様々な制約を受けざるを得なかった。そこでEPA、DHA、 $\alpha$ -リノレン酸等の高度不飽和脂肪酸を有するドリンク等の液状のしかも酸化に対して安定な健康飲料が強く望まれていた。

#### 【0004】

【課題を解決するための手段】 本発明者等は、このような要望に応えるべく鋭意検討した結果、EPA、DHA、 $\alpha$ -リノレン酸等の高度不飽和脂肪酸又はその誘導体からなる油成分を分散相としてなるO/W型乳化液において、分散媒としての水中に水溶性の抗酸化剤を添加し、更に必要に応じて高度不飽和脂肪酸を含有する油成分中にも油溶性の抗酸化剤を含有せしめることにより極めて長時間にわたり、高度不飽和脂肪酸が酸化されずに安定に存在することを見出し、本発明を完成した。

【0005】 即ち、本発明は下記1~12に関するものである。

1. 高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を含む油成分を分散相とするO/W型乳剤において、分散媒としての水中に抗酸化剤を含有してなる高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

2. 分散媒としての水中に抗酸化剤を含有するとともに、高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を含む油成分中にも抗酸化剤を含有してなる上記1記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

3. 高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸又は $\alpha$ -リノレン酸である上記1又は2記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

4. 高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸又は $\alpha$ -リノレン酸から選ばれる上記1又は2記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

5. 水中に含有される抗酸化剤がアスコルビン酸、エリソルビン酸又はそれらの塩から選ばれる水溶性抗酸化剤である上記1乃至4記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W

型乳剤。

6. 油成分中に含有される抗酸化剤がビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンCエステル、ゴマ油又は綿実油から選ばれる油溶性抗酸化剤である上記2乃至5記載の高度不飽和脂肪酸含有O/W型乳剤。

7. 高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を含む油成分を分散相とするO/W型乳剤において、分散媒としての水中に抗酸化剤を含有せしめることを特徴とする高度不飽和脂肪酸含有O/W型エマルジョンの酸化防止方法。

8. 分散剤としての水中に抗酸化剤を含有させるとともに、高度不飽和脂肪酸又はその誘導体高度不飽和脂肪酸を含む油成分中にも抗酸化剤を含有せしめることを特徴とする上記7記載の酸化防止方法。

9. 高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸又は $\alpha$ -リノレン酸である上記7記載又は8記載の酸化防止方法。

10. 高度不飽和脂肪酸がエイコサペンタエン酸、ドコサヘキサエン酸又は $\alpha$ -リノレン酸から選ばれる上記7記載又は8記載の酸化防止方法。

11. 水中に含有される抗酸化剤がアスコルビン酸、エリソルビン酸又はそれらの塩から選ばれる水溶性抗酸化剤である上記7乃至10記載の酸化防止方法。

12. 油成分中に含有される抗酸化剤がビタミンE、ビタミンE誘導体、ビタミンCエステル、ゴマ油又は綿実油から選ばれる油溶性抗酸化剤である上記8乃至11記載の酸化防止方法。

【0006】 ここで、「高度不飽和脂肪酸」とは炭素数18~22個で少なくとも2個以上の二重結合を有する高度不飽和脂肪酸を意味する。具体的には例えばリノール酸、 $\alpha$ -リノレン酸、アラキドン酸、エイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)等を挙げることができる。好ましくはエイコサペンタエン酸(EPA)、ドコサヘキサエン酸(DHA)、 $\alpha$ -リノレン酸を挙げることができる。これらの高度不飽和脂肪酸は単独で用いてもよく、それらの混合物であってもよい。

【0007】 「高度不飽和脂肪酸誘導体」とは、上記の如き高度不飽和脂肪酸のエステル、アミド又はリン脂質であり、エステルとしては炭素数1乃至10個のアルキルエステル好ましくは炭素数1乃至4個のアルキルエステル、具体的には例えばリノール酸メチル、 $\alpha$ -リノレン酸メチル、アラキドン酸メチル、エイコサペンタエン酸メチル、ドコサヘキサエン酸メチル、リノール酸エチル、 $\alpha$ -リノレン酸エチル、アラキドン酸エチル、エイコサペンタエン酸エチル、ドコサヘキサエン酸エチル、リノール酸プロピル、 $\alpha$ -リノレン酸プロピル、アラキドン酸プロピル、エイコサペンタエン酸プロピル、ドコサヘキサエン酸プロピル、リノール酸ブチル、 $\alpha$ -リノレン酸ブチル、アラキドン酸ブチル、エイコサペンタエン酸ブチル、ドコサヘキサエン酸ブチル等の各種エステ

5

ル及び上記高度不飽和脂肪酸の各種グリセリド等を挙げることができる。アミドとしては例えばリノール酸アミド、 $\alpha$ -リノレン酸アミド、アラキドン酸アミド、エイコサペンタエン酸アミド、ドコサヘキサエン酸アミド等を挙げることができる。リン脂質としては例えばホスファチジルコリン（レシチン）、ホスファチジルエタノールアミン、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール等のグリセロリン脂質、スフィンゴミエリン等のスフィンゴリン脂質を挙げることができる。これらの高度不飽和脂肪酸誘導体は単独で用いてもよく、それらの混合物であってもよい。また、上記高度不飽和脂肪酸との混合物であってもよい。

【0008】「高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を含む油成分」とは上記のごとき高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を少なくとも一つ含むものであればいかなるものでもよく、イワシ、サバ、アジ、サンマ等から得られるこれらの脂肪酸類を含む魚油を用いてもよい。またその他の動物油、植物油、合成油等との混合油であってもよい。これら混合油として混合可能な油（配合油）は、例えばアマニ油、えごま油、オリーブ油、キリ油、グアヤク脂、ゴマ油、サフラワー油、シソ油、大豆油、ツバキ油、トウモロコシ油、菜種油、パーム油、ヒマシ油、ヒマワリ油、綿実油、落花生油等を挙げることができる。好ましくはえごま油、ゴマ油、シソ油、綿実油である。

【0009】「乳剤」とは、通常のエマルジョン、ミセル、リポソーム、可溶化液等のすべての乳濁状態にある製剤をいう。

【0010】「抗酸化剤」としては、「水溶性抗酸化剤」及び「油溶性抗酸化剤」を挙げることができるが、「水溶性抗酸化剤」は分散媒としての水中に含有させるのに適し、「油溶性抗酸化剤」は分散相としての油成分に配合するのに適する。

【0011】これら「水溶性抗酸化剤」としては、具体的には、例えばアスコルビン酸（ビタミンC）、アスコルビン酸ナトリウム等のアスコルビン酸塩、エリソルビン酸（iso-ビタミンC）、エリソルビン酸ナトリウム等のエリソルビン酸塩、亜硝酸塩等を挙げることができる。これら抗酸化剤はそれぞれ単独で用いてもよいが複数の混合物として用いてもよい。その中で好ましくはアスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム等のアスコルビン酸塩、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム等のエリソルビン酸塩のそれぞれの単独物或いはそれらの混合物である。

【0012】また、「油溶性抗酸化剤」としては、具体的には、例えば通常のビタミンE、又は抗酸化効果を有するビタミンEの誘導体、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、プロトカテチュ酸エチル、没食子酸イソアミル、没食子酸プロピル、ノルジヒドログアイアレチン酸（NDGA）、オイゲノール、イソオイゲノール、ビタミン

6

K<sub>5</sub>、アスコルビン酸（ビタミンC）パルミテート等のアスコルビン酸（ビタミンC）エステル、あるいは植物油中に含まれる天然型の抗酸化剤またはそれから誘導される抗酸化剤、例えばゴマ油又は綿実油由来の、セサミン、エビセサミン、シアセサミン、セサミノール、セザモール、セサモリン等を挙げることができる。また、これらセサミノール等を含有する天然油、例えばゴマ油、綿実油それ自体であってもよい。これら抗酸化剤はそれぞれ単独で用いてもよいが複数の混合物として用いてもよい。その中で好ましくはビタミンE、アスコルビン酸（ビタミンC）エステル、ゴマ油、綿実油等のそれぞれの単独物或いはそれらの混合物である。

【0013】本発明の乳剤は、ビタミンC等の水溶性抗酸化剤を溶解してなる水を分散媒とし、EPA、DHA、 $\alpha$ -リノレン酸等の高度不飽和脂肪酸又はその誘導体を含む油成分を分散相として、乳化剤によって乳化される。乳剤の調製に当たっては公知のいかなる乳化方法を採用してもよい。例えば、乳化剤を水相に溶解しておき、これを攪拌しながら油相を添加してO/W型乳剤を調製する方法（水中乳化法）、これとは逆に油相に乳化剤を添加しておき、これを攪拌しながら水相を添加してとりあえずW/O型乳剤を調製し（油中乳化法）、その後更に水相を添加しつつづけて転相させることによってO/W型乳剤を得る方法を挙げることができる。その他、場合によっては油相と水相を混合してその界面でインスタントに石鹸を生成させるいわゆる石鹸生成法や油相と水相を交互に添加する交互添加法を採用してもよい。あるいは1段階乳化法又は2段階乳化法によってW/O/W型の多相エマルジョンとしてもよい。これらW/O/W型乳剤は水を分散媒として、油成分をW/O型の分散相として含むものであり、本発明に包含されることは勿論である。これら乳剤を調製する手段として、公知のミキサー、コロイドミル、ホモジナイザー、超音波乳化器等のいずれも適宜採用し得る。このようにして得られたO/W型乳剤は必要に応じて所望濃度まで水で希釈することができる。ビタミンC等の水溶性抗酸化剤の添加は、上記のごとき乳剤調製の適宜段階に加えることができる。例えば、乳化に先立って分散媒としての水中にあらかじめ添加しておく方法、あるいはまずこれら水溶性抗酸化剤を含有しないO/W型乳剤を水中乳化法等によって調製した後にビタミンC等の水溶性抗酸化剤又はこれら水溶性抗酸化剤を含む水溶液を添加する方法を挙げることができる。あるいは、油中乳化法によってW/O型乳剤を調製した後、更にビタミンC等の水溶性抗酸化剤を溶解させた水相を添加しつつづけて転相させることによって目的のO/W型乳剤を得てもよい。ビタミンE、セサミノール等の油溶性抗酸化剤の添加は、乳剤調製に先だって油成分中に適宜配合しておけばよい。また、高度

不飽和脂肪酸にゴマ油、綿実油等の植物油を混合した混合油を用いる場合は、あらかじめこれらの植物油と高度不飽和脂肪酸又は/及びその誘導体と混合、溶解せしめて均質化しておけばよい。

【0014】次に、本発明に係るO/W型乳剤の具体的製造例について述べるが、他の方法に従って製造してもよいことは勿論である。

#### 製法1

まず、蒸留水等の精製水に乳化剤とビタミンC等の水溶性抗酸化剤を、所望により等張化剤を加え、これを混合攪拌して均質化しておく。一方、油成分としては、EPA、DHA、 $\alpha$ -リノレン酸等の高度不飽和脂肪酸又はその誘導体、あるいは魚油に対して必要に応じてゴマ油、綿実油等の配合油と共にビタミンE等の油溶性抗酸化剤を配合して攪拌し、均質化しておく。次に、上記のごとくして得られた水相に油成分を添加して、公知の乳化手段、例えばホモジナイザーを用いて乳化することによって目的とするO/W型乳剤を得ることができる。得られた乳剤に対して必要に応じて防腐剤、エタノール等の配合剤を添加したり、あるいは更にビタミンC等の水溶性抗酸化剤を含む又は含まない精製水を加えて希釈してもよい。

#### 【0015】製法2

まず、蒸留水等の精製水に乳化剤と所望により等張化剤を加え、これを混合攪拌して均質化しておく。一方、油成分としては、EPA、DHA、 $\alpha$ -リノレン酸等の高度不飽和脂肪酸又はその誘導体、あるいは魚油に対して必要に応じてゴマ油、綿実油等の配合油と共にビタミンE等の油溶性抗酸化剤を配合して攪拌し、均質化しておく。次に、上記のごとくして得られた水相に油成分を添加して、公知の乳化手段、例えばホモジナイザーを用いて乳化する。得られた乳液に対して必要に応じて防腐剤、エタノール等の配合剤を添加して混合した後、更にビタミンC等の水溶性抗酸化剤を直接添加するか、又はこれら水溶性抗酸化剤を溶解してなる精製水を加えることによって目的とするO/W型乳剤を得ることができる。製法1及び製法2の製造方法は不活性ガス、好適には窒素ガス雰囲気下で行うのが好ましい。

【0016】乳化剤としては、リン脂質あるいは非イオン界面活性剤が好適に用いられ、その添加量は適宜でよいが、前者の場合0.001~5% (W/V)、好ましくは0.01~5% (W/V)、後者の場合0.001~10% (W/V)、好ましくは0.01~5% (W/V)である。乳化剤は単独又は2種以上併用して使用される。リン脂質としては、大豆由来リン脂質、卵黄由来リン脂質、水素添加リン脂質、牛乳由来リン脂質、リゾレシチン、ホスファチジルコリン(レシチン)、ホスファチジルセリン等の単独あるいは組み合わせが使用可能であるが、特に好ましくはリゾレシチンである。非イオン界面活性剤としては、分子量500~15000のポ

リオキシエチレン-ポリオキシプロピレンブロック共重合体(例えば、プルロニックF-68)、分子量1000~10000のポリアルキレングリコール、分子量1000~20000のポリオキシアルキレン共重合体、硬化ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体、ヒマシ油ポリオキシアルキレン誘導体、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油・硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ショ糖脂肪酸エステル等の単独あるいは組み合わせが好適に使用可能であるが、これらに限定されるものではない。

【0017】高度不飽和脂肪酸又はその誘導体の乳剤中における含有量は、摂取目的、摂取対象となる人の年齢差等によって変動するが、0.001~5% (W/V)、好ましくは0.01~5% (W/V)である。ゴマ油、綿実油等のその他の配合油を使用する場合、その含有量は同じく0.001~10% (W/V)、好ましくは0.01~5% (W/V)である。乳化剤については前記のとおりである。分散媒としての水中に加える水溶性抗酸化剤の添加量は0.001~10% (W/V)、好ましくは0.01~5% (W/V)である。水溶性抗酸化剤は、高度不飽和脂肪酸又はその誘導体に対し、10~500% (W/W)、好ましくは50~200% (W/W)使用するのが好ましい。また、油溶性抗酸化剤としての配合油(ゴマ油、綿実油、しそ油)の配合量は乳剤に対し0.001~10% (W/V)、好ましくは0.01~5% (W/V)で、ビタミンE等の油溶性抗酸化剤を使用する場合、0.00001~10% (W/V)添加すればよい。

【0018】その他、これらのエマルジョンを含有する水溶液は必要に応じてヒト及び動物が摂取したときに悪影響を及ぼさない添加物、具体的には例えばカルシウム剤、ビタミン剤、アミノ酸、鉄剤等の強化剤；過酸化水素、次亜塩素酸、さらし粉等の殺菌料；保存料；グルタミン酸ナトリウム、イノシン酸ナトリウム等の調味料；ショ糖、ブドウ糖、果糖、マルチトール、アスパルチルフェニルアラニンメチルエステル、ナリンギンジヒドロカルコン、グリチルリチン、フィロズルチン、ステビオシド等の甘味料；着色料；エステル類等の着香料；亜硫酸ナトリウム等の漂白剤；クエン酸等の酸味料；メチルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム等の糊料；消化剤；品質改良剤；エタノール等のアルコール類；防腐剤；カリウム、ナトリウム、マグネシウム、カルシウム、塩素等の各種イオンを含む水；リン酸、ニコチン酸、コンドロイチン硫酸等のそれぞれ純粋な酸又はそれらの塩を含む水等を添加してもよい。又、これらの添加物を水溶液中に添加した後には乳液を混合してもよく、乳液を水溶液に混合すると共に添加してもよく、乳液を水溶液に混合した後には添加してもよい。以下に実施例を挙げて本発明を具体的に述べるが本発明は

実施例のみに限定されないことは勿論である。又、実施例に用いた％はすべて重量％である。

#### 【0019】

##### 【実施例】

##### 製造例1

ドコサヘキサエン酸 (DHA) 30%、エイコサペンタエン酸 (EPA) 9% を含有する魚油 (ハリマ化成社製) 100g を、リゾレシチン2%、ポリグリセリン脂肪酸エステル4% を含有した水溶液4900g と共にホモミキサー (10000回転/分、5分) を用いて乳化

#### 【0020】実施例1

精製水4500ml の代わりにアスコルビン酸 (ビタミンC) を50g、又は100g 含有する精製水4500ml、エリソルビン酸 (iso-ビタミンC) を50g、又は100g 含有する精製水4500ml を用いる点以外は製造例1と同様にして、アスコルビン酸を約1%、約2%、エリソルビン酸を約1%、約2% 含有する

#### 【0021】製造例2

ドコサヘキサエン酸 (DHA) 30%、エイコサペンタエン酸 (EPA) 9% を含有する魚油 (ハリマ化成社製) 50g、約70%  $\alpha$ -リノレン酸含有シソ油50g、ゴマ油100g を混合して均質化した後、更にこれにエアコートEC (抗酸化剤: ビタミンE、ビタミンC エステル含有) 2.5g を混合して油相となし、これをリゾレシチン2%、ポリグリセリン脂肪酸エステル4% を含有した水溶液4800g と共にホモミキサー (10000回転/分、5分) を用いて乳化することによりO/W型乳化液を得た。更に、この乳化液100g を精製水4500ml に希釈溶解させて、DHA乳剤を得た。

#### 【0022】実施例2

精製水4500ml の代わりにアスコルビン酸 (ビタミンC) を50g、又は100g 含有する精製水4500ml、エリソルビン酸を50g、又は100g 含有する精製水4500ml を用いる点以外は製造例2と同様にして、アスコルビン酸を約1%、約2%、エリソルビン酸を約1%、約2% 含有する4種のDHA乳剤を得た。

#### 【0023】試験例

上記製造例1乃至2及び実施例1乃至2に従って得られ

た各種乳剤を60℃恒温器中に保存し、それぞれの乳剤中に含まれるDHA及びEPAの安定性を検討した。乳剤中のDHA及びEPA含有量をガスクロマトグラフィーによって測定し、その結果を第1図乃至第4図に示した。本乳化剤中のDHA及びEPAの定量は、ドコサヘキサエン酸及びエイコサペンタエン酸をメチルエステル化し、ガスクロマトグラフ法で分析した。試料2ml を正確に量り取り、1/2規定水酸化ナトリウム-メタノール溶液を5ml 加え、80℃で10分間加熱振とうし、冷却後三フッ化ホウ素-メタノール (51%) 試薬2ml を加え、メチルエステル化処理したものを試料溶液とした。別に、ドコサヘキサエン酸メチルエステル約15mg、エイコサペンタエン酸メチルエステル約5mg を精密に量り、ヘキサンを加えて正確に250ml とした。この液2ml を正確に量り取り、内標準溶液2ml を正確に加えて標準溶液とした。試料溶液及び標準溶液2 $\mu$ lにつき、5%フェニル-95%メチルシリコン液相カラム (30m $\times$ 0.25mm $\phi$ ) (J&W社製) を用い、カラム温度200~250 $^{\circ}$  (0.5 $^{\circ}$ C/分)、検出はフレイムアイオニゼーションディテクター (F. I. D) で行った。尚、各図は、乳化直後のDHA及びEPA含有量を100%とし、その後、経時的なDHA及びEPAの含有量を示したものである。

【0024】第1図は、製造例1及び実施例1に従って得られた乳剤のDHA安定性を示す図であり、第2図は、製造例1、製造例2、実施例1及び実施例2に従って得られた乳剤のDHA安定性を示す図であり、第3図は、製造例1及び実施例1に従って得られた乳剤のEPA安定性を示す図であり、第4図は、製造例1、製造例2、実施例1及び実施例2に従って得られた乳剤のEPA安定性を示す図であり、第5図は、製造例1及び実施例1に従って得られた乳剤のDHA及びEPA安定性を半減期で表した図である。第6図は、製造例1、製造例2、実施例1及び実施例2に従って得られた乳剤のDHA及びEPA安定性を半減期で表した図である。尚、第5図の半減期は第1図又は第3図におけるDHA又はEPA残存率/時間の勾配に基づいて外挿法により求めた値である。第6図の半減期は第2図又は第4図から第5図と同様に求めた値である。尚、参考までに各製造例及び実施例における組成を第1表に示す。

#### 【0025】

##### 【表1】

第 1 表

	高度不飽和脂肪酸	乳化剤	水溶性抗酸化剤	油溶性抗酸化剤
製造例1 (比較例)	魚油100g	リゾレシチン2% ポリグリセリン脂 肪酸エステル4%	無添加	無添加
実施例1	〃	〃	①V.C 60g(約1%) ②V.C 100g(約2%) ③iso.50g(約1%) ④iso.100g(約2%)	〃
製造例2 (比較例)	魚油50g しそ油50g	〃	無添加	V.E V.Cエステル 2.5g ゴマ油100g
実施例2	〃	〃	①V.C 50g(約1%) ②V.C 100g(約2%) ③iso.50g(約1%) ④iso.100g(約2%)	〃

V.CはビタミンC、V.EはビタミンE、isoはエリソルビン酸を意味する。

## 【0026】

【発明の効果】上記試験結果によれば、油相中に抗酸化剤を配合するだけでは良好な安定性が得られず、水相中に抗酸化剤を配合することによって初めて高度の安定性が得られることが明らかである。即ち、本発明によれば、高度不飽和脂肪酸又はその誘導体からなる油成分を分散相としてなるO/W型乳化液において、分散媒としての水中に水溶性の抗酸化剤を添加し、更に必要に応じて高度不飽和脂肪酸を含有する油成分中にも油溶性の抗酸化剤を含有せしめることにより、極めて長時間（DHAの半減期については1年半以上、EPAの半減期については10年以上）にわたり高度不飽和脂肪酸の酸化が抑制された。

【図面の簡単な説明】

20 【図1】 製造例1及び実施例1に従って得られた乳剤のDHA安定性を示す説明図。

【図2】 製造例2及び実施例2に従って得られた乳剤のDHA安定性を示す説明図。

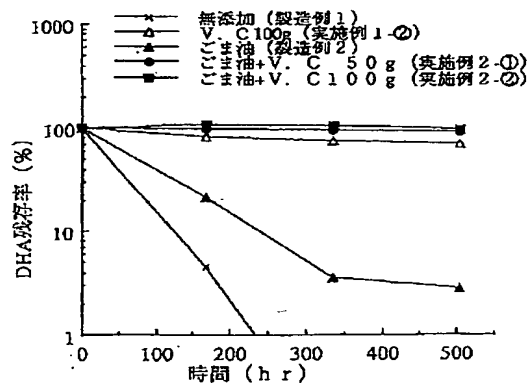
【図3】 製造例1及び実施例1に従って得られた乳剤のEPA安定性を示す説明図。

【図4】 製造例2及び実施例2に従って得られた乳剤のEPA安定性を示す説明図。

【図5】 製造例1及び実施例1に従って得られた乳剤のDHA及びEPAの半減期を示す説明図。

30 【図6】 製造例1、製造例2、実施例1及び実施例2に従って得られた乳剤のDHA及びEPAの半減期を示す説明図。

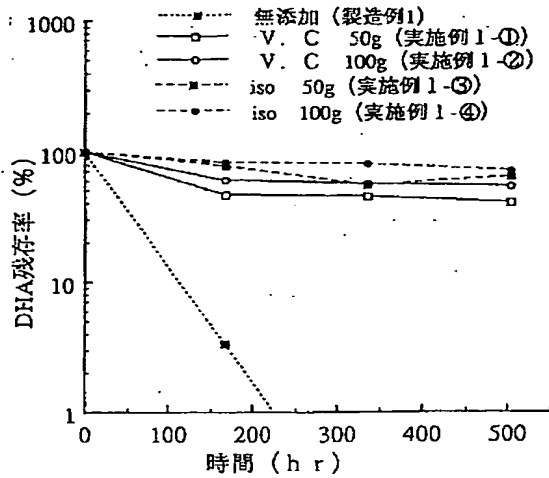
【図2】



第2図：ゴマ油を併用したときのDHA安定性試験

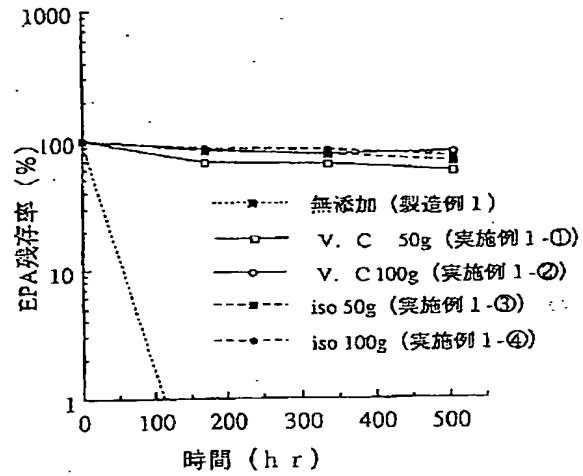


【図1】



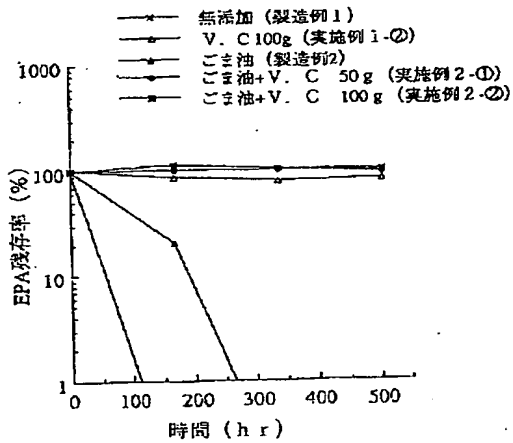
第1図：ビタミンCおよびエリソルビン酸添加によるDHA安定性試験

【図3】



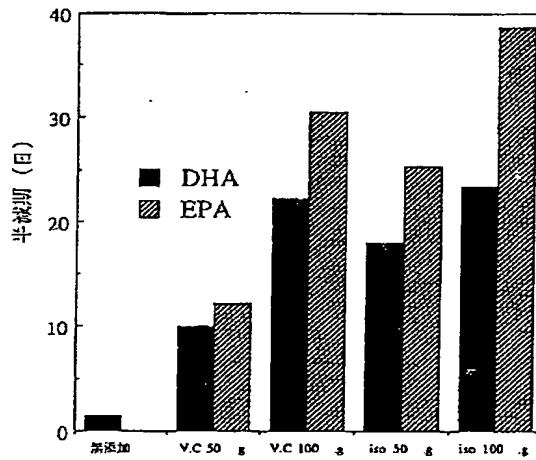
第3図：ビタミンCおよびエリソルビン酸添加によるEPA安定性試験

【図4】



第4図：ごま油を併用したときのEPA安定性試験

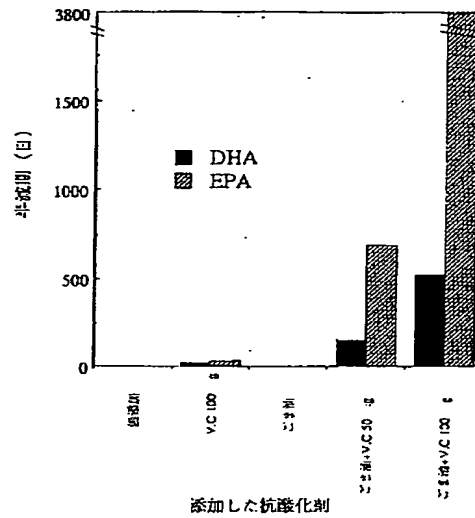
【図5】



水相に添加した抗酸化剤

水溶性抗酸化剤の高度不飽和脂肪酸の半減期に与える影響

【図6】



水溶性抗酸化剤に油溶性抗酸化剤を併用したときの高度不飽和脂肪酸の半減期

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/20	A B X	9283-4C		
	A C B	9283-4C		
	A D N	9283-4C		
	A D T	9283-4C		
9/107	E	7329-4C		
47/22	K	7433-4C		
C 0 9 K 15/06				

(72)発明者 有元 冬紀  
神奈川県横浜市金沢区副浦1丁目13番2号  
日本たばこ産業株式会社医薬基礎研究所内

(72)発明者 加納 隆弘  
神奈川県横浜市金沢区副浦1丁目13番2号  
日本たばこ産業株式会社医薬基礎研究所内

(72)発明者 杉森 健一  
神奈川県横浜市金沢区副浦1丁目13番2号  
日本たばこ産業株式会社医薬基礎研究所内

(72)発明者 有菌 謙蔵  
福岡県築上郡吉富町大字小祝955 吉富製薬株式会社中央研究所内

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record

## BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☒ COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images  
problems checked, please do not report the  
problems to the IFW Image Problem Mailbox**